Wtórne niedobory i możliwości suplementacji L-karnityny w praktyce neurologa

Secondary deficiencies and the possibility of supplementation with L-carnitine in neurologist practice

Jędrzej Fliciński¹, Monika Starczewska¹, Barbara Steinborn¹

¹ Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu

DOI: 10.20966/chn.2016.51.382

STRESZCZENIE

W artykule omówiono najważniejsze przyczyny wtórnego niedoboru L-karnityny z jakimi najczęściej może się spotkać Neurolog i Neurolog Dziecięcy. Wyodrębnia się trzy typy niedoboru karnityny: pierwotny układowy niedobór L-karnityny, pierwotny miopatyczny niedobór L-karnityny oraz wtórny niedobór L-karnityny. W artykule szczegółowo opisano zalecenia dotyczące suplementacji L-karnityną u pacjentów chorych na padaczkę leczonych lekami przeciwpadaczkowymi lub stosujących dietę ketogenną. Ponadto dokonano porównania między pierwotnymi, a wtórnymi przyczynami niedoboru L-karnityny, a także przedstawiono rekomendacje dotyczące rozpoznawania niedoboru L-karnityny. Stosowanie L-karnityny jest bezpieczne i praktycznie nie daje działań niepożądanych. Dawka L-karnityny jest zależna od stanu klinicznego pacjenta oraz etiologii niedoboru L-karnityny.

Słowa kluczowe: L-karnityna, wtórny niedobór L-karnityny, kwas walproinowy, padaczka, dieta ketogenna

ABSTRACT

The goal of this article is to describe the most common causes of secondary deficiency of L-carnitine most likely encountered by neurologist and pediatric neurologist. There are three types of carnitine deficiency: primary systemic carnitine deficiency, primary myopathic carnitine deficiency and secondary carnitine deficiency. This article describes in detail the recommendations for supplementation with L-carnitine in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs or ketogenic diet. Furthermore, the comparison between primary and secondary L-carnitine deficiency was made, and resetting recommendation on the recognition of L-carnitine deficiency were presented as well. The use of L-carnitine is safe and practically there are no side effects. The dose of L-carnitine is dependent on the clinical condition of the patient and etiology of L-carnitine deficiency.

Key words: L-carnitine, secondary L-carnitine deficiency, valproic acid, epilepsy, ketogenic diet

Skróty zastosowane w artykule: LPP – leki przeciwpadaczkowe, VPA – kwas walproinowy; CBZ – karbamazepina, TMP – topiramid, LTG – lamotrygina; PHT – fenytoina, PB – fenobarbital, CoA-koenzym A; PUNK – pierwotny układowy niedobór karnityny; ATP – adenozynotrójfosforan; VHE – encefalopatia hiperamonemiczna związana z walproinianem; ILEA – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa, PTND – Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej; MELAS – miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów.

WSTĘP

L-karnityna jest odpowiedzialna za metabolizm lipidów. Pełni funkcję transportera długich łańcuchów kwasów tłuszczowych do mitochondriów, w efekcie czego powstaje energia niezbędna do prawidłowego funkcjonowania [1-3]. Poza tym w mitochondriach L-karnityna bierze udział w usuwaniu średnich i krótkich łańcuchów kwasów tłuszczowych, których nadmiar może prowadzić do toksycznego uszkodzenia komórki. Udział karnityny w β -oksydacji kwasów tłuszczowych hamuje powstawanie tkanki tłuszczowej, obniża

poziom trójglicerydów i cholesterolu, a tym samym rozwój miażdżycy i otyłości [4]. Właściwości i funkcje karnityny przedstawiono w pracy „Pierwotne niedobory L-karnityny – objawy, zespoły kliniczne, postępowanie” [5].

WTÓRNY NIEDOBÓR L-KARNITYNY

Wśród przyczyn wtórnego niedoboru L-karnityny wymienia się: nieprawidłowo zbilansowaną dietę ubogą w L-karnitynę, niedożywienie, zaburzenia wchłaniania i transportu, zwiększone wydalanie z moczem, choroby wątroby, choroby nerek (zwłaszcza u pacjentów dializowanych), duży wysiłek fizyczny oraz stosowanie niektórych leków [6,7]. Niedobór karnityny może również występować we wrodzonych wadach metabolicznych głównie związanych z wrodzonymi chorobami mitochondrialnymi, zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych, acydurii glutarowej [8]. Najważniejsze przyczyny wtórnego niedoboru karnityny zebrano w tabeli I. W tabeli II przedstawiono podstawowe różnice i podobieństwa w pierwotnym i wtórnym niedoborze karnityny. W artykule dotyczącym pierwotnych niedoborów L-karnityny szczegółowo opisano objawy, diagnostykę i postępowanie [5].

LEKI WPŁYWAJĄCE NA NIEDOBÓR L-KARNITYNY

Stosowanie niektórych leków może przyczyniać się do obniżenia stężenia L-karnityny, wśród nich wyróżniamy niektóre leki przeciwpadaczkowe (LPP), w tym głównie kwas walproinowy (VPA), oraz karbamazepinę (CBZ), fenytoinę (PHT), fe-nobarbital (PB). Niskie stężenie L-karnityny stwierdzono podczas stosowania leków antyretrowirusowych w leczeniu AIDS takich jak: didanozyna, zalcitabina, stawudyna, zydowudyna [9-11]. Poza tym podobne działanie niepożądane zaobserwowano przy stosowaniu chemioterapeutyków doksorubicyny, cisplatyny, ifosmایدu [9,12-15]. Cyklosporyny i piwampicylina, podobnie jak VPA wiążą się z karnityną i powodują zwiększenie wydalania jej z moczem [16]. Niektóre leki poprzez wpływ na hamowanie OCTN2 również mogą obniżać poziom L-karnityny. Do grupy tej zaliczamy takie leki jak: leki przeciwnowotworowe (etopozyd, aktynomycyna D, winblastyna), emetina [17], omeprazol, bupiwakaina [18], antybiotyki β -laktamowe (cefalorydyna, cefepim, cefluprenam) antybiotyki chinolonowe (lewofloksacyna i grepafloksacyna) [19]. Leki obniżające poziom karnityny przedstawiono w tabeli III [9-20].

KWAS WALPROINOWY A L-KARNITYNA

Kwas walproinowy (VPA) jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwpadaczkowym. Zgodnie z rekomendacjami wielu towarzystw m.in. Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE), Polskiego Towarzystwa Neurologii Dziecięcej (PTND) jest lekiem pierwszego rzutu w napadach padaczkowych mioklonicznych, toniczno-klonicznych, nieświadomości, tonicznych i atonicznych, idiopatycznych napadach uogólnionych, a także w kilku zespołach okresu dzieciństwa i dojrzewania takich jak: zespół Dravet, zespół Lennox-Gastauta, zespół Doose, zespół Janza [21-24]. VPA jest stosowany u dzieci w zakresie dawek terapeutycznych od 15 do 60 mg/kg m.c., natomiast prawidłowy poziom leku VPA w osoczu waha się między 50 – 100 mg/L (350-700 μ mol/L) [25]. Przekroczenie dawki dobowej może skutkować wystąpieniem objawów zatrucia VPA. Większość chorych z objawami ostrego zatrucia VPA doświadcza objawów od łagodnych do umiarkowanych zaburzeń świadomości, po których często powraca do stanu zdrowia bez objawów ubocznych [26]. U osób zażywających dawki VPA większe niż 200 mg/kg m.c. i/lub ze stężeniem VPA w surowicy większym niż 180 mg/L (1260 μ mol/L) obserwowano objawy: senności, śpiączkę czy nawet śmiertelny obrzęk mózgu [27,28]. Przekroczenie stężeń VPA w surowicy powyżej 850 mg/L może skutkować wystąpieniem śpiączki i kwasicy metabolicznej [29]. U dużej liczby (44%) chorych w trakcie leczenia może występować działanie niepożądane stosowania VPA. Leczenie VPA może również wiązać się z podwyższeniem ryzyka hepatotoksyczności. Jednym z pierwszych objawów niepożądanych stosowania VPA jest wzrost wartości prób wątrobowych, głównie aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny. Do innych objawów przedawkowania VPA należą: zaburzenia oddychania, obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, hipertermia, hiperamonemia, hiperosmolar-

ność, hipernatremia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna z luką anionową, nudności, wymioty, biegunka, uszkodzenie wątroby, zwężenie żrenic, drżenie, mioklonie [27,28]. Do rzadszych objawów przedawkowania należą: gorączka, halucynacje, zaburzenia rytmu serca, ostre zapalenie trzustki, ostra niewydolność nerek, łysienie, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, obrzęk mózgu, drgawki, zanik nerwu wzrokowego oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej [12,30]. Toksyczne (idiosynkratyczne) działanie VPA może zostać wywołane przez przewlekłe stosowanie VPA i nie zależy od wielkości dawki. Objawy toksyczne wynikające z przewlekłego stosowania VPA to: niewydolność wątroby, hiperamonemia bez niewydolności wątroby, zapalenie trzustki, łysienie, leukopenia, trombocytopenia i anemia. Niewydolność wątroby najczęściej pojawia się w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania VPA, stąd też po włączeniu VPA wskazana jest rutynowa kontrola parametrów wątrobowych. Do głównych czynników zwiększających ryzyko hepatotoksyczności zaliczamy: wiek pacjentów < 24 m.ż. z towarzyszącymi zaburzeniami neurologicznymi i/lub metabolicznymi, upośledzenie umysłowe, choroby metaboliczne w tym niedobór enzymów mitochondrialnych, zaburzenia czynności wątroby, padaczka lekooporna, infekcje, włączenie leczenia VPA w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia zaburzeń wątrobowych [31-35]. Innym objawem, który może wystąpić podczas leczenia VPA jest encefalopatia przebiegająca z hiperamonemią. Częstość występowania śmiertelnego uszkodzenia wątroby w tej grupie jest znacznie wyższa (1:500) niż w ogólnej populacji (1:50000) [31]. W niektórych przypadkach występowania działań niepożądanych VPA można skutecznie leczyć podając L-karnitynę. Wskazaniem do podawania L-karnityny w przypadku leczenia VPA jest wystąpienie śpiączki, wzrost amoniaku w surowicy oraz poziom VPA $\geq$ 450 mg/l [36].

Dane w literaturze pokazują, że obniżony poziom karnityny przy stosowaniu VPA waha się od 4-76% chorych leczonych preparatami VPA [12,30,37-43]. Mechanizm niedoboru karnityny indukowany przez stosowanie VPA i późniejszy rozwój hiperamonemii jest złożony i nie do końca poznany. Uważa się, że VPA hamuje biosyntezę karnityny pośrednio poprzez zmniejszenie poziomu alfa-ketoglutaranu, wątrobowego kofaktora hydroksylazy γ -butyrylobetainy, która jest prekursorem karnityny w procesie endogennej syntezy [44]. VPA wpływa toksycznie na mitochondria w wątrobie obniżając wewnątrzkomórkowy adenosynotrójfosporan (ATP), poprzez hamowanie β -oksydacji, hamowanie metabolizmu pirogronianu i hamowanie glukoneogenezy, co w konsekwencji zmniejsza efektywność energetyczną transportera karnityny do wnętrza mitochondrium [45,46]. Oprócz tego VPA nasila wydalanie L-karnityny poprzez łączenie się z nią i tworzenie walproylokarbonylu, która jest wydalana z moczem. Dodatkowo VPA hamuje zwrotne wchłanianie karnityny i acylokarbonylu w kanalikach nerkowych. Poza tym walproylokarbonyl hamuje działanie białka błonowego odpowiedzialnego za transport karnityny do mitochondriów, a metabolity VPA w mitochondriach utrudniają tworzenie się karnityny z acylokarbonylu. W efekcie końcowym

Tabela I. Etiologia niedoboru karnityny

Table I. Etiology of carnitine deficiency

-
- A. Pierwotny niedobór karnityny
Pierwotny układowy niedobór karnityny
Pierwotny miopatyczny niedobór karnityny
- B. Wtórny niedobór karnityny
1. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metaboliczne
 - 1.1 Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych
Zaburzenia transportu kwasów tłuszczowych związanych z niedoborem karnityny
Niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej typu I
Niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej typu II
Niedobór translokazy karnityny
 - 1.2 Zaburzenia β oksydacji
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA krótkołańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA krótkołańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA średnio-łańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA długo-łańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długo-łańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długo-łańcuchowych kw. tłuszczowych
Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA:
Niedobór dehydrogenazy flawoproteiny przenoszącej elektrony
Niedobór białka trójfunkcyjnego
Niedobór reduktazy 2,4-dienolo-CoA
Niedobór liazy HMG-CoA
 - 1.3 Zaburzenia przemiany aminokwasów
Acydemia izowalerianowa
Acydemia metylomalonowa
Acydemia propionowa
Niedobór karboksylazy 3-metylokrotonylo-CoA
Acyduria 3-metyloglutakonowa
Niedobór liazy 3-hydroksymetyloglutarylo-CoA
Niedobór tiolazy 2-metyloacetoacetylo-CoA
Acyduria glutarowa typ I
 - 1.4 Choroby mitochondrialne
Wielokrotne i pojedyncze zaburzenia łańcucha oddechowego
 - 1.5 Inne zaburzenia genetyczne
Niedobór reduktazy 5-metylo-tetrahydrofolianu
Niedobór deaminazy adenozyiny
Niedobór transkarbamyazy ornitynowej
Niedobór syntetazy karbamoilofosforanu
 - 1.6 Zespoły
Zespół Williamsa Beurena
Zespół Ruvalcaby-Myhrego-Smitha
Zespół MELAS
 2. Nabyte schorzenia
 - 2.1 Zaburzenia biosyntezy
Marskość wątroby
Przewlekła niewydolność nerek
Skrajne wcześniactwo
 - 2.2 Zmniejszone przyjmowanie
Przewlekłe całkowite żywienie pozajelitowe
Niedożywienie
Dieta laktoowo-wegetariańska i ścisła dieta wegetariańska
Preparat dla niemowląt białka sojowego bez dodatku karnityny
Zaburzenia wchłaniania (mukowiscydoza, zespół krótkiego jelita, celiakia)

- 2.3 Zmniejszone rezerwy karnityny / zwiększony metabolizm karnityny
 Cięża i karmienie u kobiet
 Skrajne wcześniactwo
 Opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego
 Niemowlę karnityny ubogiej matki
 Krytycznie chorzy pacjenci (zwiększony katabolizm)
 Zespół nabytego niedoboru odpornościowego
 Zespół cyklicznych wymiotów
- 2.4 Zwiększone straty
 Zespół Fanconiego
 Kwasica cewek nerkowych
- 2.5 Jatrogeenne czynniki
 Hemodializy
 Leki: VPA, piwampicylina, zidowudyna

Tabela II. Porównanie pierwotnego i wtórnego niedoboru karnityny**Table II.** Comparison of primary and secondary carnitine deficiency

Cechy pierwotnego niedoboru karnityny <i>Features of primary carnitine deficiency</i>	Cechy wtórnego niedoboru karnityny <i>Features of secondary carnitine deficiency</i>
Hipotonia	Hipotonia
Oslabienie mięśni	Oslabienie mięśni
Hipoglikemia	Hipoglikemia
Śpiączka	Śpiączka
Kardiomiopatia	
Zaburzenia rozwoju	
Hipoketonemia	Metaboliczna acydoza
	Stosunek poziomu acylokarnityny do wolnej karnityny jest > 0,4
Karnityna w surowicy < 5 μ M	Karnityna w surowicy < 20 μ M
Karnityna w tkankach < 5%	Karnityna w tkankach w normie
Spektakularna i ratująca życie odpowiedź na podawanie L-karnityny	Podawanie karnityny, jako terapia dodana
Pierwotny układowy niedobór karnityny Pierwotny miopatyczny niedobór karnityny	Przewlekła zaburzenia wątroby Przewlekłe zaburzenia nerek Terapia VPA Dializy Niektóre leki

VPA łączy się z karnityną i powoduje obniżenie karnityny w surowicy oraz w mięśniach [47-49]. Do tworzenia walproylokarnityny wykorzystywany jest N-acetyloglutaminian, który uczestniczy w syntezie mocznika, jego spadek zmniejsza syntezę mocznika i powoduje wzrost amoniaku w surowicy i właśnie, dlatego pacjenci stosujący VPA narażeni są na wystąpienie hiperamonemii.

Okazuje się, że nie tylko stosowanie VPA wiąże się z obniżeniem karnityny. Hug i wsp. [50] na grupie 471 pacjentów ocenili procent obniżenia karnityny przy stosowaniu poszczególnych LPP. W przypadku stosowania VPA w badaniu Hug i wsp. [50] odsetek ten wyniósł 23%, przy stosowaniu innych LPP wyniósł on odpowiednio: dla PB – 36%, PHT – 12%, CBZ – 8%, dla jednoczesnego stosowania PB i PHT 37%, PB i CBZ 18% i VPA i CBZ 44%. Z kolei badania Rodrigueza-Segade i wsp. [51] na grupie 183 dorosłych chorych pokazały, że obniżenie wolnej karnityny wy-

niosło odpowiednio dla zróżnicowanego odsetka chorych stosujących VPA – 77%, PHT i PB 27%, CBZ – 23% i PHT – 16%. Opala i wsp. [12] w swojej pracy oceniali poziom niezwiązanej karnityny, całkowitej karnityny i acylokarnityny u pacjentów stosujących wyłącznie VPA, VPA i innych LPP oraz LPP bez stosowania VPA. Badanie to wykazało, że w przypadku monoterapii VPA poziom całkowitej karnityny był najniższy. Poziom niezwiązanej karnityny był obniżony w przypadku pacjentów stosujących inne LPP oraz VPA. Badania Zelnik i wsp. [52] na grupie 37 dzieci wykazały, że tylko pacjenci stosujący VPA mieli istotnie statystycznie ($p < 0,001$) obniżony poziom karnityny, nie zaobserwowano istotnych statystycznych różnic w przypadku pacjentów stosujących CBZ i PB. Nowsze badania Hamed i wsp. [6] zwracają uwagę, że pacjenci, którzy do VPA mają dołączoną CBZ wykazują korzystniejsze wartości karnityny i amoniaku w surowicy w porównaniu do pacjentów leczonych tylko

VPA. Dokładny mechanizm leżący u podstaw tego procesu nie jest znany, ale prawdopodobnie CBZ działa jako induktor enzymatyczny i obniża stężenia VPA [6]. Większość badań wskazuje, że poziom karnityny we krwi jest niższy u pacjentów przyjmujących jednocześnie VPA i inne LPP niż u pacjentów przyjmujących tylko VPA [12,35,50,53]. Niskie stężenia karnityny we krwi często współwystępują z długotrwałym leczeniem VPA na padaczkę [53]. Badanie Bohan i wsp. wykazało, że stężenie karnityny u pacjentów leczonych VPA jest znacznie niższe w grupie młodszych dzieci (1-10 lat) niż w grupie starszych dzieci (10-18 lat) [35].

Hiperamonemia ($>80 \mu\text{g/dL}$) może wystąpić w przypadku ostrego przedawkowania lub przewlekłego stosowania VPA i nie musi być związana z nieprawidłowymi wynikami laboratoryjnymi oceniającymi funkcję wątroby. Hiperamonemia w wyniku stosowania VPA może wystąpić u 35-45% pacjentów [48,54]. W badaniu Hamed i wsp., w którym oceniano ryzyko występowania hiperamonemii u leczonych VPA zaobserwowano, że tylko u 1/3 pacjentów z nieprawidłowym poziomem karnityny stwierdza się hiperamonemię [6]. Uważa się, że do hiperamonemii dochodzi wskutek hamowania przez kwas propionowy (metabolit VPA) syntezy fosforanu mitochondrialnego karbamyli niezbędnego do eliminacji amoniaku w cyklu mocznikowym, co może w konsekwencji doprowadzić do wystąpienia encefalopatii. Dodatkowo wzrost stężenia amoniaku może być spowodowany na skutek interakcji VPA z karnitiną, która jest niezbędna w metabolizmie długocuchowych kwasów tłuszczowych w mitochondriach. Stężenie amoniaku w surowicy jest zależne bezpośrednio od dawki i stężenia VPA w surowicy i odwrotnie zależne od poziomu karnityny w surowicy [47,48,55]. W przypadku wystąpienia toksycznego działania VPA uważa się, że stosowanie naloksonu i karnityny może być korzystne [56]. Nalokson jest wykorzystany w przypadku wystąpienia objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego, natomiast suplementacja karnitiną może zapobiec wystąpieniu hiperamonemii i hepatotoksyczności [57,58].

Encefalopatia hiperamonemiczna związana z walproinianem (VHE – valproate-related hyperammonemic encephalopathy) jest kolejnym działaniem ubocznym stosowania VPA. VHE może wystąpić bez zmian w badaniach laboratoryjnych oceniających funkcjonowanie wątroby i charakteryzuje się wystąpieniem klinicznych objawów takich jak splątanie, senność, wymioty i zwiększona częstość napadów padaczkowych. Początek objawów może wystąpić zaraz po włączeniu VPA lub też w trakcie dłuższego stosowania VPA. Nasilenie objawów encefalopatii nie jest ściśle powiązane z poziomem VPA w surowicy, który może być w normie. W VHE takie objawy jak: stupor, śpiączka czy śmierć zdarzają się stosunkowo rzadko [59-62].

W leczeniu objawów związanych z toksycznym działaniem VPA stosowano różne dawki karnityny, najczęściej opisywano dawkowanie w przedziale 50-100 mg/kg/dzień iv. w dawkach podzielonych, co 6 godzin do maksymalnej dawki 3 gramy [36,57,63]. W przypadku pacjentów z objawami hiperamonemii, letargu, śpiączki lub zaburzenia-

mi czynności wątroby zalecane jest stosowanie karnityny w dawce 100 mg/kg maksymalnie do 6 g w ciągu 30 minut, a następnie kontynuowanie leczenia w dawce 15 mg/kg, co 4 godziny lub 50 mg/kg, co 8 godzin do maksymalnej dawki 3 gramy. Leczenie należy kontynuować do czasu ustąpienia objawów zatrucia VPA i obniżenia się amoniaku [36,57]. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono przedawkowanie VPA, jednak bez widocznych objawów klinicznych lub laboratoryjnych wyznaczników zatrucia, wskazane jest profilaktyczne podawanie doustnie karnityny w dawce 100 mg/kg (maksymalnie do 3 gramów) podzielonej, co 6 godzin [36]. Podawanie doustne karnityny u stosujących przewlekłe VPA powoduje odwrócenie niedoboru karnityny, zmianę poziomu amoniaku oraz poprawia stan pacjentów znajdujących się w letargu [47,48,64]. W przypadku ostrego zatrucia VPA stosowanie karnityny przyspiesza ustępowanie śpiączki, zapobiega występowaniu zaburzeń czynności wątroby i odwraca zaburzenia metaboliczne w mitochondriach [55,65]. Bohan i wsp. w retrospektywnym badaniu na grupie 92 pacjentów z objawami ciężkiej hepatotoksyczności indukowanej VPA stwierdzili, że dożylne podawanie karnityny wiązało się z większym odsetkiem przeżycia (59%) niż u chorych, u których nie podawano L-karnityny (8%) [66]. Poza tym stosowanie karnityny w VHE nie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych [63]. Zeiler i wsp. ponadto stwierdzili, że stosowanie L-karnityny w hipokarnitynemii lub w VHE nie wiąże się z negatywnym wpływem na liczbę napadów padaczkowych [67].

DIETA KETOGENNA A POZIOM KARNITYNY

Stosowanie diety ketogennej jest przeciwwskazane w przypadku pierwotnego niedoboru karnityny, niedoboru palmitoilotransferazy I lub II karnityny oraz niedoboru translokazy karnityny. Po wykluczeniu wyżej wymienionych rzadkich zespołów niedoborowych obniżenie karnityny w surowicy w diecie ketogennej nie jest częste ($<20\%$) [37,68,69]. Poziom karnityny w surowicy może się obniżyć najczęściej w ciągu pierwszych miesięcy (1-6 miesięcy) od rozpoczęcia diety ketogennej, po czym zwykle ulega ustabilizowaniu i spontanicznie powraca do normy bez konieczności dodatkowej suplementacji. Z tego względu rutynowa suplementacja L-karnitiną w trakcie diety ketogennej u bezobjawowych pacjentów nie jest zalecana [37,69]. Poza tym Berry-Kravis i wsp. m.in. w swojej pracy na grupie 46 pacjentów stwierdzili, że obniżony poziom karnityny nie wiąże się z nasileniem napadów padaczkowych i żaden z chorych nie wykazał objawów klinicznych niedoboru karnityny [69]. Stosowanie suplementacji jest wskazane u chorych, którzy w trakcie diety ketogennej wykazują objawy zmęczenia oraz letargu powiązanych z niskim poziomem karnityny w surowicy. Kang i wsp. głównie ze względu na trudne i mało specyficzne objawy związane z obniżeniem karnityny w swojej pracy stosowali rutynowo suplementację L-karnitiną w dawce 66 mg/kg/dzień u 129 chorych na lekooporną padaczkę stosujących dietę ketogenną [68]. Jednakże w większości innych publikacji nie zaleca się rutynowego stosowania suplementacji L-karnitiną w trakcie leczenia dietą ketogenną. Należy

pamiętać, że stosowanie VPA w trakcie diety ketogennej może zwiększać ryzyko wtórnego niedoboru karnityny [37]. Coppola i wsp. oceniając poziom karnityny u 164 chorych na padaczkę stosujących nowe i starsze LPP oraz dietę ketogenną stwierdzili, że najwyższe ryzyko obniżenia poziomu karnityny wystąpiło u osób przyjmujących VPA (27,3%). Poza tym obniżenie karnityny stwierdzono u 14,3% chorych stosujących CBZ, natomiast nie stwierdzono hipokarnitemii u pacjentów leczonych TPM, LTG i dietą ketogenną w ciągu 12 miesięcznej obserwacji [37]. Panel ekspertów Pediatric Neurology Advisory Committee ustalił, że wskazanie do suplementacji L-karnityną u pacjentów w trakcie diety ketogennej istnieje, jeśli obniżenie karnityny jest związane ze stosowaniem diety ketogennej lub niski poziom karnityny obniża skuteczność diety ketogennej i wpływa na hipoglikemię, a suplementacja L-karnityną przywraca prawidłowy poziom karnityny w surowicy oraz poprawia skuteczność kliniczną diety [35]. W przypadku konieczności suplementacji L-karnityną u dzieci ketogennej De vivo i wsp. zalecają uzupełnienie niedoboru w dawce 100 mg na kg m.c./dzień, w trzech lub czterech podzielonych dawkach, maksymalnie do 2 g/dzień [35,70]. Dawka L-karnityny powinna być zwiększana stopniowo celem zmniejszania działań niepożądanych. Początkowa dawka u pacjentów w trakcie diety ketogennej to zazwyczaj 10 mg/kg, która może być zwiększana w miarę potrzeb, jednak wiele dzieci nie wymaga dawki powyżej 50 mg/kg dziennie.[70]

STOSOWANIE L-KARNITYNY W PADACZCE

W 1996 r. pod przewodnictwem De Vivo zebrał się panel ekspertów z dziedziny Neu-rologii Dziecięcej (Pediatric Neurology Advisory Committee), aby zaktualizować oświadczenie konsensusu wydanego w 1989 roku przez zespół neurologów i specjalistów chorób metabolicznych na temat suplementacji L-karnityną u dzieci chorych na padaczkę. W efekcie pracy tej grupy ekspertów w 1998 opublikowano zalecenia dotyczące stosowania L-karnityny u dzieci chorych na padaczkę [35]. W artykule tym De Vivo i wsp. przedstawiają rekomendacje dotyczące diagnostyki niedoboru karnityny u pacjentów z padaczką. Zdaniem ekspertów niedobór karnityny można stwierdzić, jeśli poziom wolnej karnityny jest $< 20 \mu\text{mol/L}$, a także, jeśli stosunek poziomu acylokarnityny do wolnej karnityny jest $> 0,4$. Istotne znaczenie ma również poprawa objawów klinicznych podczas suplementacji L-karnityną. Ponadto autorzy zwracają również uwagę, że w celu oceny niedoboru karnityny w tkankach należy wykonać ocenę poziomu karnityny w mięśniach szkieletowych celem wykluczenia pierwotnego mięśniowego niedoboru karnityny. Podsumowanie tych rekomendacji zostało przedstawiono w tabeli IV [35].

Ponadto panel ekspertów przedstawił stany, w których suplementacja L-karnityną jest wskazana ze względu na udowodnione klinicznie korzyści lub jest zalecana z powodu prawdopodobnych korzyści. Podsumowanie tych wyników przedstawiono w tabeli V. Ekspersi zalecają suplementację L-karnityną u wcześniaków otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe, ponieważ ich niedojrza-

łe szlaki metaboliczne nie są zdolne do syntezy wystarczającej ilości karnityny. Brak karnityny w preparatach podawanych do pozajelitowego żywienia może nasilić ten niedobór [71]. De Vivo i wsp. podkreślają, że suplementacja L-karnityną jest wskazana u chorych podczas dializoterapii, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić nadmierny klirens pochodnych karnityny, co prowadzi do zaburzenia metabolizmu lipidów i białek [72]. Podawanie dożylnie L-karnityny jest wskazane w przypadku pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie VPA lub u których wystąpiły objawy hepatotoksyczności w wyniku terapii VPA. Zdaniem ekspertów konieczność podawania L-karnityny występuje w przypadku pierwotnych zaburzeń transportu przez błonowego L-karnityny. Panel ekspertów zaleca również podawanie L-karnityny w przypadku specyficznych wtórnych niedoborów karnityny z wyjątkiem zaburzeń utleniania długocząściowych kwasów tłuszczowych, a także w przypadku chorób nerek. Wskazaniem do podawania L-karnityny jest również prowadzenie leczenia chorych na padaczkę z wykorzystaniem diety ketogennej, u których stwierdza się obniżony poziom karnityny w surowicy. Zdaniem ekspertów podawanie L-karnityny jest zalecane u stosujących VPA w przypadku wystąpienia hiperamonemii oraz u niemowląt i małych dzieci < 2 r.ż. ze złożonymi zaburzeniami neurologicznymi stosującymi oprócz VPA inne LPP. Podawanie L-karnityny jest także rekomendowane u chorych z wieloma czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby takimi jak: choroby OUN, złe odżywianie, nieprawidłowy rozwój, przewlekła choroba, stosowanie wielu leków przeciwpadaczkowych [35].

De Vivo i wsp. ustalili, że doustna L-karnityna powinna być podawana w trzech lub czterech dawkach podzielonych i dzienna dawka powinna wynosić 100 mg/kg/dzień, przy czym maksymalna dawka dobową to 2 g/dzień. W przypadku przedawkowania VPA lub wystąpienia objawów hepatotoksyczności w wyniku stosowania VPA grupa ekspertów zalecała dożylne podawanie L-karnityny w większych dawkach 150-500 mg/kg/dzień [35].

LECZENIE INNYCH WTÓRNYCH ZESPÓŁÓW NIEDOBORU KARNITYNY

Stosowanie L-karnityny w przypadku wad wychwyty karnityny z objawami kardiomiopatii może być pomocne, jednak nie ma dowodów, że suplementacja L-karnityną jest korzystna w przypadkach zaburzeń β -oksydacji wewnątrzmitochondrialnej. W rzeczywistości wydaje się, że suplementacja L-karnityny może być szkodliwa w zespołach wad utleniania długocząściowych kwasów tłuszczowych [20,73].

W przypadku wystąpienia wskazań do podania karnityny we wtórnym jej niedoborze wskazane jest podanie doustne L-karnityny w dawce 50-100 mg/kg/dzień w 3-4 dawkach podzielonych. W niektórych przypadkach wskazane jest podawanie do 300 mg/kg/dzień przy maksymalnej dawce dobowej 3 gramy. U noworodków stosujemy doustną dawkę 50 mg/kg/dzień podzieloną, co 3-4 godziny, którą można zwiększyć w razie potrzeby do 100 mg/kg/dzień, a w rzadkich przypadkach do 300 mg/kg/dzień.

W zespole cyklicznych wymiotów zapobiegawczo L-karnitynę można podawać w dawce 50-100 mg/kg/dzień w 2-3 dawkach podzielonych do maksymalnej dawki 1 gram [74].

Tabela III. Leki obniżające poziom karnityny

Table III. *Drugs which reduce the level of carnitine*

Leki przeciwpadaczkowe: VPA, CBZ, PHT, PB
Antybiotyki: piwampicyna, cefalorydyna, cefepim, cefluprenam, lewofloksacyna i grepafloksacyna
Leki antyretrowirusowe: didanozyna, zalcitabina, stawudyna, zydowudyna
Leki przeciwnowotworowe: etopozyd, aktynomycyna D, winblastyna
Inne: cyklosporyna, omeprazol, emetyna, bupiwakaina

Tabela IV. Rozpoznanie niedoboru karnityny u chorych na padaczkę na podstawie Pediatric Neurology Advisory Committee [35]

Table IV. *The diagnosis of carnitine deficiency in patients with epilepsy on the basis of Pediatric Neurology Advisory Committee [35]*

Poziom wolnej karnityny < 20 µmol/L
Acylokarnityny / wolna karnityna > 0,4.
Poprawa objawów klinicznych podczas suplementacji L-karnitiną
W celu oceny poziomu karnityny w tkankach wskazane jest ocena poziomu karnityny w mięśniach
Niedobór karnityny może być podejrzewany klinicznie i potwierdzony biochemicznie

Tabela V. Rekomendacje stosowania karnityny na podstawie Pediatric Neurology Advisory Committee [35]

Table V. *Recommendation for carnitine administration on the basis of Pediatric Neurology Advisory Committee [35]*

Wyraźne wskazania Clearly indicated	Silne zalecane Strongly recommended
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Specyficzne wtórne niedobory karnityny z wyjątkiem zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych 2. Hiperamonemia związana ze stosowaniem VPA 3. Zespoły związane z chorobami nerek 4. Niemowlęta i małe dzieci otrzymujące VPA, zwłaszcza < 2 r.ż. ze złożonymi zaburzeniami neurologicznymi stosujący wiele AED 5. Pacjenci z wieloma czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby (np. zaburzenia neurologiczne, złe odżywianie, nieprawidłowy rozwój, przewlekła choroba, wiele AED) 6. Pacjenci z padaczką leczeni dietą ketogenną i z hipokarnitynemią 7. Wcześnieśnicy otrzymujący całkowite żywienie pozajelitowe 8. Dializowani pacjenci
Hepatotoksyczność związana ze stosowaniem VPA (podawanie karnityny i.v.)	
Przedawkowanie VPA (podawanie karnityny i.v.)	
Pierwotne zaburzenia transportu przez błonowego karnityny	

Tabela VI. Działania niepożądane L-karnityny

Table VI. *The side effects of L-carnitine*

<p>Nieżyt żołądkowo-jelitowy Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Hipervolemia, Zawroty głowy, Zapalenie gardła, Wysypka Biegunkę Nieprzyjemny rybi zapach</p>

Wtórny niedobór karnityny jest rzadko obserwowany w zespole MELAS (pol. miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów, ang. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) [75,76]. Suplementacja L-karnityny może potencjalnie zwiększyć β -utlenianie wewnątrzkomórkowe i uzupełniać pulę CoA. Karnityna może być podawana u dorosłych w dawce 1 gram trzy razy dziennie (maksymalnie 3 gramy), natomiast u dzieci dawka ta wynosi 100 mg/kg/dzień w trzech dawkach podzielonych maksymalnie do 3 gramów na dzień [76,77].

W 2012r. w bazie Cochrane ukazała się publikacja oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo stosowania L-karnityny we wrodzonych zespołach metabolicznych [78]. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że brak jest wiarygodnych publikacji lub rando-mizowanych badań, które oceniałyby skuteczność podawania karnityny w zespołach metabolicznych, co skutkuje tym, że w literaturze przedmiotu brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących stosowania odpowiedniej dawki, bezpieczeństwa oraz częstotliwości podawania L-karnityny. Brak takich danych nie oznacza, że podawanie L-karnityny jest nieskuteczne lub nie powinno być podawane w zaburzeniach metabolicznych. Zdaniem Nasser i wsp. lekarze przy terapii L-karnityną powinni opierać swoje decyzje na doświadczeniu klinicznym oraz na obrazie klinicznym pacjenta [78].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE L-KARNITYNY

Suplementacja L-karnityną praktycznie nie daje żadnych działań niepożądanych i jest bezpieczna. Zeiler i wsp. nie znaleźli żadnych danych, które wskazywałyby, iż suplemen-

tacja L-karnityną w trakcie leczenia VPA wpływa na liczbę napadów padaczkowych [67]. Do bardzo rzadkich działań niepożądanych stosowania L-karnityny zwłaszcza przy wysokich dawkach można zaliczyć: niżyty żołądkowo-jelitowy, nad lub niedociśnienie tętnicze, hiperwolemię, zawroty głowy, zapalenie gardła, wysypkę i biegunkę [67]. W przypadku stosowania bardzo dużych dawek L-karnityny nie stwierdzono przypadków zatrucia, nie zaobserwowano również szkodliwego działania L-karnityny na płód u kobiet [79]. Doustna L-karnityna może być metabolizowana przez bakterie jelitowe z wytworzeniem trimetyloaminy, która ma nieprzyjemny rybi zapach. Podawanie metronidazolu doustnie (w dawce 10 mg / kg / dziennie) przez 7-10 dni i/lub zmniejszenie dawki L-karnityny zwykle powoduje eliminację nieprzyjemnego zapachu [80]. Najważniejsze działania niepożądane L-karnityny zebrano w tabeli VI.

PODSUMOWANIE

Wtórny niedobór L-karnityny w szczególności w praktyce Neurologa Dziecięcego może wystąpić stosunkowo często, zwłaszcza u pacjentów chorujących na padaczkę i stosujących VPA. Poza tym, że VPA obniża poziom L-karnityny należy również pamiętać, że suplementacja L-karnityną może niejednokrotnie uratować życie w przypadku zatrucia VPA i dlatego też wiedza na temat diagnostyki, różnicowania i leczenia wtórnego niedoboru L-karnityny jest tak ważna dla Neurologa i Neurologa Dziecięcego. Szczególnie u młodych pacjentów należy pamiętać o możliwości występowania pierwotnych zespołów niedoborowych L-karnityny. Szczegółowo ten temat został omówiony w artykule „Pierwotne niedobory L-karnityny – objawy, zespoły kliniczne, postępowanie” [5].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bremer J.: Carnitine – metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480.
- [2] Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R.: Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1546: 21-43.
- [3] Tein I.: Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 3: 57-82.
- [4] Pietrzak I., Opala G.: Rola karnityny w przemianie lipidowej człowieka. *Wiad. Lek* 1998; 51: 71-75.
- [5] Fliciński J., Steinborn B.: Pierwotne niedobory L-karnityny – objawy, zespoły kliniczne, postępowanie. *Neurol Dziec* 2016; 50:
- [6] Hamed S.A., Abdella M.M.: The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status. *Epilepsy Res* 2009; 86: 32-41.
- [7] Arenas J., Ricoy J.R., Encinas A.R., et al.: Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Muscle Nerve* 1991; 14: 598-604.
- [8] Angelini C., Vergani L., Martinuzzi A.: Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 217-242.
- [9] Famularo G., Moretti S., Marcellini S., et al.: Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS* 1997; 11: 185-190.
- [10] Dalakas M.C., Leon-Monzon M.E., Bernardini I., et al.: Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage. *Ann Neurol* 1994; 35: 482-487.
- [11] Campos Y., Arenas J.: Muscle carnitine deficiency associated with zidovudine-induced mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 680-681.
- [12] Opala G., Winter S., Vance C., et al.: The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. *Am J Dis Child* 1991; 145: 999-1001.
- [13] Duran M., Loof N.E., Ketting D., et al.: Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 359-363.
- [14] Al-Majed A.A.: Carnitine deficiency provokes cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 145-150.
- [15] Sayed-Ahmed M.M.: L-Carnitine attenuates ifosfamide-induced carnitine deficiency and decreased intramitochondrial CoA-SH in rat kidney tissues. *J Nephrol* 2011; 24: 490-498.
- [16] Holme E., Greter J., Jacobson C.E., et al.: Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 1989; 2: 469-473.
- [17] Kuntzer T., Reichmann H., Bogousslavsky J., et al.: Emetine-induced myopathy and carnitine deficiency. *J Neurol* 1990; 237: 495-496.
- [18] Wong G.K., Crawford M.W.: Carnitine deficiency increases susceptibility to bupivacaine-induced cardiotoxicity in rats. *Anesthesiology* 2011; 114: 1417-1424.
- [19] El-Hattab A.W., Scaglia F.: Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2015; 116: 107-112.
- [20] Pons R., De Vivo D.C.: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 8-24.
- [21] Steinborn B., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Winczewska-Wiktor A., Padaczka wieku rozwojowego, in: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży, W. Biofolium, Editor. 2013: Lublin. p. 115-125.

- [22] Steinborn B.: Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży. Termedia, Poznań 2011.
- [23] Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al.: Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-563.
- [24] Nunes V.D., Sawyer L., Neilson J., et al.: Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012; 344: 281.
- [25] Chadwick D.W.: Concentration-effect relationships of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 155-163.
- [26] Jones A.L., Proudfoot A.T.: Features and management of poisoning with modern drugs used to treat epilepsy. *QJM* 1998; 91: 325-332.
- [27] Dupuis R.E., Lichtman S.N., Pollack G.M.: Acute valproic acid overdose. Clinical course and pharmacokinetic disposition of valproic acid and metabolites. *Drug Saf* 1990; 5: 65-71.
- [28] Khoo S.H., Leyland M.J.: Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 209-214.
- [29] Spiller H.A., Krenzelok E.P., Klein-Schwartz W., et al.: Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 755-760.
- [30] Riva R., Albani F., Gobbi G., et al.: Carnitine disposition before and during valproate therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 184-187.
- [31] Bryant A.E., 3rd, Dreifuss F.E.: Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46: 465-469.
- [32] Coulter D.L.: Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet* 1984; 1: 689.
- [33] Dreifuss F.E., Langer D.H.: Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 2: 23-29.
- [34] Coulter D.L.: Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6: 7-14.
- [35] De Vivo D.C., Bohan T.P., Coulter D.L., et al.: L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-1225.
- [36] Russell S.: Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 206-210.
- [37] Coppola G., Epifanio G., Auricchio G., et al.: Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006; 28: 358-365.
- [38] Hiraoka A., Arato T., Tominaga I.: Reduction in blood free carnitine levels in association with changes in sodium valproate (VPA) disposition in epileptic patients treated with VPA and other antiepileptic drugs. *Biol Pharm Bull* 1997; 20: 91-93.
- [39] Castro-Gago M., Eiris-Punal J., Novo-Rodriguez M.I., et al.: Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-549.
- [40] Verrotti A., Greco R., Morgese G., et al.: Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 36-40.
- [41] Beghi E., Bizzi A., Codegoni A.M., et al.: Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 346-352.
- [42] Thom H., Carter P.E., Cole G.F., et al.: Ammonia and carnitine concentrations in children treated with sodium valproate compared with other anticonvulsant drugs. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 795-802.
- [43] Fung E.L., Tang N.L., Ho C.S., et al.: Carnitine level in Chinese epileptic patients taking sodium valproate. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 24-27.
- [44] Farkas V., Bock I., Cseko J., et al.: Inhibition of carnitine biosynthesis by valproic acid in rats – the biochemical mechanism of inhibition. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1429-1433.
- [45] Haas R., Stumpf D.A., Parks J.K., et al.: Inhibitory effects of sodium valproate on oxidative phosphorylation. *Neurology* 1981; 31: 1473-1476.
- [46] Becker C.M., Harris R.A.: Influence of valproic acid on hepatic carbohydrate and lipid metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1983; 223: 381-392.
- [47] Ohtani Y., Endo F., Matsuda I.: Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982; 101: 782-785.
- [48] Gidal B.E., Inglese C.M., Meyer J.F., et al.: Diet and valproate induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 301-305.
- [49] Anil M., Helvacı M., Ozbal E., et al.: Serum and muscle carnitine levels in epileptic children receiving sodium valproate. *J Child Neurol* 2009; 24: 80-86.
- [50] Hug G., McGraw C.A., Bates S.R., et al.: Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119: 799-802.
- [51] Rodriguez-Segade S., de la Pena C.A., Tutor J.C., et al.: Carnitine deficiency associated with anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 175-181.
- [52] Zelnik N., Fridkis I., Gruener N.: Reduced carnitine and antiepileptic drugs: cause relationship or coexistence? *Acta Paediatr* 1995; 84: 93-95.
- [53] Laub M.C., Paetzke-Brunner I., Jaeger G.: Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27: 559-562.
- [54] Bohles H., Sewell A.C., Wenzel D.: The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonemia. *Acta Paediatr* 1996; 85: 446-449.
- [55] Ishikura H., Matsuo N., Matsubara M., et al.: Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 55-58.
- [56] Montero F.J.: Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 357-358.
- [57] Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J.: L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1287-1293.
- [58] Lheureux P.E., Hantson P.: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 101-111.
- [59] Coulter D.L., Allen R.J.: Secondary hyperammonemia: a possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1980; 1: 1310-1311.
- [60] Batshaw M.L., Brusilow S.W.: Valproate-induced hyperammonemia. *Ann Neurol* 1982; 11: 319-321.
- [61] Verrotti A., Trotta D., Morgese G., et al.: Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 367-373.
- [62] Dealberto M.J.: Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 330-337.
- [63] Mock C.M., Schwetschenau K.H.: Levocarnitine for valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 35-39.
- [64] Raby W.N.: Carnitine for valproic acid-induced hyperammonemia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1168-1169.
- [65] Murakami K., Sugimoto T., Woo M., et al.: Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996; 37: 687-689.
- [66] Bohan T.P., Helton E., McDonald I., et al.: Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56: 1405-1409.
- [67] Zeiler F.A., Sader N., Gillman L.M., et al.: Levocarnitine induced seizures in patients on valproic acid: A negative systematic review. *Seizure* 2016; 36: 36-39.
- [68] Kang H.C., Chung D.E., Kim D.W., et al.: Early and late onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116-1123.
- [69] Berry-Kravis E., Booth G., Sanchez A.C., et al.: Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42: 1445-1451.
- [70] Neal E.G., Zupc-Kania B., Pfeifer H.H.: Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res* 2012; 100: 267-271.
- [71] Borum P.R.: Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: 25-31.
- [72] Vockley J.: The changing face of disorders of fatty acid oxidation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 249-257.

- [73] Wanders R.J., L I.J., Poggi F., et al.: Human trifunctional protein deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 1139-1145.
- [74] Li B.U., Lefevre F., Chelimsky G.G., et al.: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 379-393.
- [75] Hsu C.C., Chuang Y.H., Tsai J.L., et al.: CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 252-255.
- [76] Scaglia F., Northrop J.L.: The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs* 2006; 20: 443-464.
- [77] El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., et al.: MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015; 116: 4-12.
- [78] Nasser M., Javaheri H., Fedorowicz Z., et al.: Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD006659.
- [79] Kelly G.S.: L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally essential amino acid. *Altern Med Rev* 1998; 3: 345-360.
- [80] Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M.: Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.

Adres do korespondencji:

Jędrzej Fliciński, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, email: flicinski@ump.edu.pl